

ラット逆流性食道炎モデルを用いたレプチンによる 食道粘膜傷害に対する影響

著者	村田 次啓
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3666号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123351

氏 名	むらた つぎひろ 村田 次啓
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	ラット逆流性食道炎モデルを用いたレプチンによる食道粘膜傷害に対する影響
論文審査委員	主査 教授 下瀬川 徹 教授 福土 審 教授 笹野 公伸

論文内容要旨

背景

肥満は胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease : GERD) の主要リスクファクターである。肥満者は炎症性サイトカインであるレプチン濃度が高値であることが報告されている。この高レプチン血症が逆流性食道炎からバレット食道、そして食道腺癌発症に至る機序を促進する可能性が考えられる。これまでの疫学調査で高レプチン血症は男性において GERD の発症や重症度との関連性が報告されているが、女性において血清レプチン濃度は男性よりも高値であるにも関わらず、そのような関連性は認めないと報告されている。以上より私は GERD に対するレプチンの影響が男女において異なっていると仮定した。

目的

雌雄ラットの逆流性食道炎モデル (RE モデル) を用いて、レプチン投与における雌雄間での食道粘膜傷害の違いを評価しその機序を解明することを目的とした。

方法

雌雄ラットに RE モデルを作製し腹腔内ポンプを使用し 1 週間レプチンを持続投与した。その後、食道を摘出し食道粘膜傷害を肉眼的・組織学的に評価し組織サイトカイン濃度 tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-1 beta (IL-1 β)、interleukin-10 (IL-10)、macrophage inhibitory factor (MIF) を測定した。さらに雄 RE ラットには 17 β -estradiol 投与、雌 RE ラットに卵巣摘出術 (OVX) を追加し同様に評価した。

結果

RE モデルにおいてレプチン非投与群では雌雄間で食道粘膜傷害に有意差を認めなかったが、レプチン投与群では雄ラットにおいてのみ食道粘膜傷害が有意に増悪し、17 β -estradiol 投与により改善した。またレプチン投与によって雌 RE+OVX ラットは雌 RE ラットに比し食道粘膜傷害が有意に増悪した。雄 RE モデルならびに雌 RE+OVX ラットに対するレプチン投与群では、TNF- α 、IL-1 β が有意に上昇を認めた。レプチン投与した 17 β -estradiol 投与雄 RE ラット群と雌 RE ラットにおいて抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇と MIF の低下並びに粘膜傷害の減少を認めた。

結論

(書式12)

今回の検討ではレプチン投与における逆流性食道炎の増悪と炎症性サイトカインの上昇はエストロゲンにより消失した。IL-10 はレプチンとエストロゲン両方の存在下で上昇を認め粘膜傷害を改善させた。レプチンとエストロゲンの両者による相乗効果によって IL-10 を誘導した可能性が考えられ、ヒト肥満者での GERD における男性優位性に関与していることが示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目ラット逆流性食道炎モデルを用いたレプチンによる食道粘膜傷害に対する影響.....

所属専攻・分野名医科学専攻.....消化器病態学分野.....

学籍番号.....B3MD5115.....氏名.....村田 次啓.....

背景

肥満は胃食道逆流症（gastro-esophageal reflux disease : GERD）の主要リスクファクターである。肥満者は炎症性サイトカインであるレプチン濃度が高値であることが報告されている。この高レプチン血症が逆流性食道炎からバレット食道、そして食道腺癌発症に至る機序を促進する可能性が考えられる。これまでの疫学調査で高レプチン血症は男性において GERD の発症や重症度との関連性が報告されているが、女性において血清レプチン濃度は男性よりも高値であるにも関わらず、そのような関連性は認めないと報告されている。以上より私は GERD に対するレプチンの影響が男女において異なっていると仮定した。

目的

雌雄ラットの逆流性食道炎モデル（RE モデル）を用いて、レプチン投与における雌雄間での食道粘膜傷害の違いを評価しその機序を解明することを目的とした。

方法

雌雄ラットに RE モデルを作製し腹腔内ポンプを使用し1週間レプチンを持続投与した。その後、食道を摘出し食道粘膜傷害を肉眼的・組織学的に評価し組織サイトカイン濃度 tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-1 beta (IL-1 β)、interleukin-10 (IL-10)、macrophage inhibitory factor (MIF) を測定した。さらに雄 RE ラットには 17 β -estradiol 投与、雌 RE ラットに卵巣摘出術（OVX）を追加し同様に評価した。

結果

RE モデルにおいてレプチン非投与群では雌雄間で食道粘膜傷害に有意差を認めなかったが、レプチン投与群では雄ラットにおいてのみ食道粘膜傷害が有意に増悪し、17 β -estradiol 投与により改善した。またレプチン投与によって雌 RE+OVX ラットは雌 RE ラットに比し食道粘膜傷害が有意に増悪した。雄 RE モデルならびに雌 RE+OVX ラットに対するレプチン投与群では、TNF- α 、IL-1 β が有意に上昇を認めた。レプチン投与した 17 β -estradiol 投与雄 RE ラット群と雌 RE ラットにおいて抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇と MIF の低下並びに粘膜傷害の減少を認めた。

結論

今回の検討ではレプチン投与における逆流性食道炎の増悪と炎症性サイトカインの上昇はエストロゲンにより消失した。IL-10 はレプチンとエストロゲン両方の存在下で上昇を認め粘膜傷害を改善させた。レプチンとエストロゲンの両者による相乗効果によって IL-10 を誘導した可能性が考えられ、ヒト肥満者での GERD における男性優位性に関与していることが示唆された。..
以上より第一次審査において指摘された不備が適切に修正されており、審査の結果、本論文内容が十分学位に値する事が確認された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。